

**(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)**

**(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle**  
Bureau international



**(43) Date de la publication internationale**  
**29 septembre 2005 (29.09.2005)**

**PCT**

**(10) Numéro de publication internationale**  
**WO 2005/089871 A1**

- 
- (51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :**  
**A61P 17/10**, A61K 31/5377, 31/4164, 31/4196,  
31/4184, 31/4178, 31/519, 31/216, 31/167
- (21) Numéro de la demande internationale :**  
PCT/FR2005/000367
- (22) Date de dépôt international :**  
17 février 2005 (17.02.2005)
- (25) Langue de dépôt :** français
- (26) Langue de publication :** français
- (30) Données relatives à la priorité :**  
04/01715 20 février 2004 (20.02.2004) FR
- (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :** GAL-  
DERMA RESEARCH & DEVELOPMENT, S.N.C.  
[FR/FR]; 635, route des Lucioles, Quartier des Clausonnes,  
F-06560 Valbonne-Sophia-Antipolis (FR).
- (72) Inventeurs; et**
- (75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) :** DOLFI,  
Fabrizio [IT/FR]; 11-1, les Hauts de Veyriere, F-06560  
Valbonne (FR). SAFONOVA, Irina [FR/FR]; 44, boule-  
vard Henri Sappia, F-06100 Nice (FR).

**(74) Mandataire :** ANDRAL, Christophe; L'Oréal - D.P.I.,  
25-29, quai Aulagnier, F-92600 Asnieres (FR).

**(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) :** AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,  
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,  
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,  
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,  
MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,  
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM,  
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,  
ZW.

**(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) :** ARIPO (BW, GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,  
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,  
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Publiée :**

— avec rapport de recherche internationale

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.*

---

**WO 2005/089871 A1**  
**(54) Title:** OF AT USE OF AN ANTAGONIST COMPOUND OF AT LEAST ONE RECEPTOR SELECTED FROM A GROUP  
COMPRISING BETA-ADRENERGIC RECEPTORS, A AT1, 5-HT5 AND GALANIN RECEPTOR FOR PREPARING A PHAR-  
MACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATING ROSACEA

**(54) Titre :** UTILISATION D'UN COMPOSÉ ANTAGONISTE D'AU MOINS UN RÉCEPTEUR CHOISI DANS LE GROUPE  
COMPRENANT LES RÉCEPTEURS BÉTA-ADRENERGIQUES, LE RÉCEPTEUR AT1, 5-HT5 ET DE LA GALANINE, POUR  
LA PRÉPARATION D'UNE COMPOSITION PHARMACEUTIQUE DESTINÉE À TRAITER LA ROSACÉE

**(57) Abstract:** THE INVENTION RELATES TO THE USE OF AN ANTAGONIST COMPOUND OF AT LEAST ONE RÉCEP-  
TOR SELECTED FROM A GROUP COMPRISING BETA-ADRENERGIC RECEPTORS, AN AT1 RECEPTOR, 5-HT2 RÉCEP-  
TOR, 5-HT5 RECEPTOR AND A GALANIN RECEPTOR FOR PREPARING A PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR  
TREATING ROSACEA

**(57) Abrégé :** L'invention se rapporte à l'utilisation d'un composé antagoniste d'au moins un récepteur choisi dans le groupe com-  
prenant les récepteurs bêta-adrénériques, le récepteur AT1, le récepteur 5-HT2, le récepteur 5-HT5, et le récepteur de la galanine,  
pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée au traitement de la rosacée.

UTILISATION D'UN COMPOSE ANTAGONISTE D'AU MOINS UN RECEPTEUR CHOISI DANS LE GROUPE COMPRENANT LES RECEPTEURS BETA-ADRENERGIQUES, LE RECEPTEUR AT1, 5-HT5 ET DE LA GALANINE, POUR LA PREPARATION D'UNE COMPOSITION PHARMACEUTIQUE DESTINEE A TRAITER LA ROSACEE

5

La présente invention concerne le domaine du traitement de la rosacée. L'invention vise à fournir de nouvelles compositions pharmaceutiques, plus particulièrement dermatologiques, utiles pour le traitement de la rosacée et comprenant à titre d'agent actif un composé antagoniste d'au moins un récepteur choisi dans le groupe comprenant les récepteurs bêta-adrénergiques, le récepteur AT1, le récepteur 5-HT2, le récepteur 5-HT5, et le récepteur de la galanine.

La rosacée est une dermatose inflammatoire commune chronique et progressive liée à une relaxation vasculaire. Elle affecte principalement la partie centrale du visage et se caractérise par le rougissement du visage ou les bouffées de chaleur, l'érythème facial, les papules, les pustules, et la télangiectasie. Dans les cas graves, particulièrement chez l'homme, le tissu mou du nez peut enfler et produire un gonflement bulbeux appelé rhinophyma.

20

La rosacée survient généralement entre l'âge de 25 et 70 ans, et elle est beaucoup plus commune chez les gens au teint clair. Elle touche plus particulièrement les femmes, bien que cette affection soit généralement plus sévère chez l'homme. La rosacée est chronique et persiste des années avec des périodes d'exacerbation et de 25 rémission.

La rosacée a originellement été appelée "acné rosacée" parce que ses papules (légères surélévations de la peau) et ses pustules inflammatoires (croûtes de pus) ressemblent beaucoup à celles de l'acné vulgaire. Contrairement à l'acné vulgaire, dont l'étiologie est fondée à la fois sur une kératinisation anormale, une augmentation de la production de sébum et une inflammation bactérienne, l'inflammation de la rosacée est de nature vasculaire et mal comprise. Il résulte de cette anomalie vasculaire faciale un œdème permanent du derme qui pourrait accompagner une colonisation accrue par *Demodex folliculorum*, acarien qu'on trouve habituellement 30 dans les follicules du visage.

Selon différents travaux, *Demodex folliculorum* aurait un rôle étiologique dans la rosacée (Erbagi et al., 1998, Int J Dermatol, vol.37, pages 421-425; Purcell et al, 1986, J Am Acad Dermatol, vol.15, pages 1159-1162; Sibenge et al., 1992, J Am Acad Dermatol, vol.26, pages 590-593). Il semble que *Demodex folliculorum* cause ou aggrave des réactions inflammatoires, se traduisant par des papules et des pustules, en bloquant les follicules pilo-sébacés du visage (Roihu et al., 1998, J Cutan Pathol, vol.25, pages 550-552). Ce parasite déclencherait par ailleurs une réponse immune humorale (Nunzi et al., 1980, Br J Dermatol, vol 103, pages 543-551; Manna et al., 1982, Br J Dermatol, vol 107, pages 203-208).

La pathogenèse de la rosacée est mal connue. De nombreux facteurs peuvent être impliqués sans forcément induire cette affection. Ce sont par exemple des facteurs psychologiques, des troubles gastro-intestinaux, des facteurs environnementaux (exposition au soleil, température, humidité) et émotionnels (stress), alimentaires (alcool, épices), hormonaux, vasculaires, voire une infection par *Helicobacter pilori*.

La rosacée évolue en 4 stades, mais le passage par tous les stades n'est pas obligatoire :

- stade 1 des relaxations vasculaires (vers 20 ans). Les patients ont des poussées soudaines de rougeur paroxystique du visage et du cou, avec sensation de chaleur, mais sans signes systémiques. Après les crises, la peau du visage redévient normale. Ces « flushes » sont déclenchés par les changements de température (entraînant parfois une thermophobie), l'absorption de boissons chaudes ou d'alcool.
- stade 2 érythémato-télangiectasique (vers 30 ans). Les zones malaires sont diffusément rouges. On y observe des capillaires dilatés constituant la classique couperose. A la différence du stade 1, la rougeur est permanente. Outre les joues, le menton et la partie médiane du front peuvent être touchés.
- stade 3 des papulo-pustules (vers 40 ans). Sur un fond d'érythème se développent des papules et des pustules de quelques millimètres de diamètre, sans comédon associés. Cette dermatose peut être très étendue, parfois à la partie glabre du cuir chevelu chez l'homme, mais respecte le pourtour de la bouche et des yeux. Les patients se plaignent d'une peau sensible, avec intolérance subjective à la plupart des topiques et des cosmétiques gras.

- stade 4 du rhinophyma (vers 50 ans ou plus tard). Cette phase tardive touche principalement les hommes, contrairement aux autres stades. Le nez est augmenté de volume, diffusément rouge et les orifices folliculaires sont dilatés. La peau s'épaissit progressivement.

5

Les formes mineures de la rosacée peuvent être traitées par des actifs tels que les anti-séborrhéiques et les anti-infectieux, par exemple le peroxyde de benzoyle, l'acide rétinoïque, le métronidazole. Le métronidazole, ou (methyl-2-nitro-5-imidazolyl)-2-ethanol, est connu dans l'art antérieur pour ses propriétés antibactérienne, 10 antiparasitaire et antiprotozoaire. Il exerce une toxicité sélective vis à vis des microorganismes anaérobies ainsi que des cellules hypoxiques. Au niveau de ces dernières, le métronidazole est réduit en dérivés capables d'altérer la structure ADN de ces cellules.

15 Quant aux formes les plus diffuses de l'affection, elles répondent bien à une antibiothérapie générale par les cyclines. Cependant, ces traitements présentent des effets secondaires désagréables pour le patient tels des phénomènes d'irritation ou d'intolérance.

20 De plus, en raison de l'aspect multi-factoriel de la rosacée, il existe de très nombreuses thérapies contre cette affection, mais on est encore à la recherche d'un traitement efficace et sans risque pour le patient.

25 Les travaux de la Demanderesse ont permis de mettre en évidence l'utilité des composés antagonistes des récepteurs choisis dans le groupe comprenant les récepteurs bêta-adrénergiques, le récepteur AT1, le récepteur 5-HT2, le récepteur 5-HT5 et le récepteur de la galanine dans le traitement la rosacée.

30 Les récepteurs bêta-adrenergiques sont impliqués dans la régulation de diverses fonctions physiologiques, telles que l'activité métabolique, l'activité cardiaque, la respiration, l'activité du système nerveux central, la pression sanguine et le tonus vasculaire.

35 Les récepteurs 5-HT2, les récepteurs 5-HT5 appartiennent à la famille des récepteurs de la sérotonine (5-HT). L'ensemble des récepteurs de la 5-HT sont couplés aux

protéines G, sauf la 5-HT3 qui est un canal ionique. L'activation des récepteurs 5-HT2 stimule l'activité de la phospholipase C. Le système de transduction des récepteurs 5-HT5 est associé positivemnt à l'adenylate cyclase.

5 Le récepteur AT1 est impliqué dans la régulation de la vasoconstriction par l'angiotensine II. Chez l'homme, l'angiotensine II augmente le tonus des artères subcutanées.

La galanine est un peptide de 29 acides aminés présent dans le système nerveux central. Selon certains travaux, la galanine aurait un rôle dans la modulation de la réaction vasculaire cutanée et dans l'inflammation (Pincelli, 1990, Br J Dermatol, 10 vol.122, pages 745-750).

Les travaux de la Demanderesse ont permis de mettre en évidence l'implication des antagonistes des récepteurs bêta-adrénergiques, du récepteur AT1, du récepteur 5-HT2, du récepteur 5-HT5, et du récepteur de la galanine dans le traitement de la rosacée. Cette activité a été démontrée par l'utilisation du métronidazole qui a pour conséquence une interaction avec les récepteurs bêta-adrénergiques, le récepteur AT1, le récepteur 5-HT2, le récepteur 5-HT5, et le récepteur de la galanine. De façon plus particulière, il a été constaté que l'utilisation du métronidazole inhibe la fixation des ligands naturels sur ces récepteurs.

Comme indiqué précédemment, l'invention vise à offrir une nouvelle méthode de traitement la rosacée consistant à administrer à un sujet atteint de rosacée une quantité efficace d'un composé antagoniste d'au moins un récepteur choisi dans le groupe comprenant les récepteurs bêta-adrénergiques, le récepteur AT1, le récepteur 5-HT2, le récepteur 5-HT5, et le récepteur de la galanine.

En conséquence l'invention se rapporte plus particulièrement à l'utilisation d'un composé antagoniste d'au moins un récepteur choisi dans le groupe comprenant les récepteurs bêta-adrénergiques, le récepteur AT1, le récepteur 5-HT2, le récepteur 5-HT5, et le récepteur de la galanine, pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée au traitement de la rosacée.

L'invention se rapporte également à l'utilisation d'un composé antagoniste de deux récepteurs choisis dans le groupe comprenant les récepteurs bêta-adrénergiques, le récepteur AT1, le récepteur 5-HT2, le récepteur 5-HT5, et le récepteur de la galanine, pour la préparation d'une composition pharmaceutique définie telle que 5 précédemment.

L'invention se rapporte également à l'utilisation d'un composé antagoniste de trois récepteurs choisis dans le groupe comprenant les récepteurs bêta-adrénergiques, le récepteur AT1, le récepteur 5-HT2, le récepteur 5-HT5, et le récepteur de la galanine 10 pour la préparation d'une composition pharmaceutique définie telle que précédemment.

L'invention se rapporte également à l'utilisation d'un composé antagoniste de quatre récepteurs choisis dans le groupe comprenant les récepteurs bêta-adrénergiques, le récepteur AT1, le récepteur 5-HT2, le récepteur 5-HT5, et le récepteur de la galanine 15 pour la préparation d'une composition pharmaceutique définie telle que précédemment.

L'invention se rapporte également à l'utilisation d'un composé antagoniste de cinq récepteurs choisis dans le groupe comprenant les récepteurs bêta-adrénergiques, le récepteur AT1, le récepteur 5-HT2, le récepteur 5-HT5, et le récepteur de la galanine pour la préparation d'une composition pharmaceutique définie telle que 20 précédemment.

25 Par composé antagoniste, on entend selon la présente invention, toute molécule qui inhibe la fixation d'au moins un agoniste ou un ligand naturel sur son récepteur.

A titre d'exemples non limitatifs de composés antagonistes des récepteurs bêta-adrénergiques, on peut citer le métropobol, l'esmolol, l'acebutolol, le timolol, le pindolol 30 et le labetolol.

A titre d'exemples non limitatifs de composés antagonistes du récepteur AT1, on peut citer le candesartan, le cilexil, le losartan, l'irbesartan, le telmisartan, le valsartan et l'éprosartan.

A titre d'exemples non limitatifs de composés antagonistes des récepteurs 5-HT2 et 5-HT5, on peut citer le kétansérine, la trazodone, la risperidone.

Plus particulièrement, la composition objet de la présente invention est une composition dermatologique, pour administration topique sur la peau.

Par traitement de la rosacée, on entend selon la présente invention, le traitement et/ou la prévention de la rosacée, à l'un ou plusieurs des stades décrits précédemment.

10 Suivant un premier mode de mise en œuvre de l'invention, la composition est destinée au traitement du premier stade de la rosacée.

Suivant un deuxième mode de mise en œuvre de l'invention, la composition est destinée au traitement du deuxième stade de la rosacée.

15 Suivant un troisième mode de mise en œuvre de l'invention, la composition est destinée au traitement du troisième stade de la rosacée.

20 Suivant un quatrième mode de mise en œuvre de l'invention, la composition est destinée au traitement du quatrième stade de la rosacée.

Selon un mode préférentiel de mise en œuvre, la composition contient 0,0001 à 20% en poids, de préférence de 0,1 à 2%, et plus préférentiellement de l'ordre de 0,75 à 1% d'un antagoniste tel que défini précédemment.

25 Bien entendu la présente invention concerne, outre l'utilisation d'un antagoniste tel que défini précédemment, l'utilisation de dérivés de celui-ci. On entend par dérivés des composés qui se distinguent de l'antagoniste tel que défini précédemment par substitution, addition ou suppression d'un ou plusieurs groupements chimiques.

30 Avantageusement, les compositions de l'invention comprennent outre l'antagoniste tel que défini précédemment au moins un autre agent thérapeutique susceptible d'augmenter l'efficacité du traitement. A titre d'exemples non limitatifs de tels agents, on peut citer des antibiotiques, des antibactériens, des antiviraux, des antiparasitaires, 35 des antifongiques, des anesthésiques, des analgésiques, des antiallergiques, des

rétinoïdes, des anti-radicaux libres, des antiprurigineux, des kératolytiques, des antiséborrhéiques, des anti-histaminiques, des sulfures, des produits immunsupresseurs ou antiprolifératifs.

- 5 Selon un mode particulier de mise en œuvre de l'invention, le composé antagoniste n'est pas le métronidazole. Selon un autre mode particulier de mise en œuvre de l'invention, la composition de la présente invention contient en outre du métronidazole.

L'invention se rapporte également à un procédé d'identification d'un composé antagoniste d'au moins un récepteur choisi dans le groupe comprenant les récepteurs bêta-adrénergiques, le récepteur AT1, le récepteur 5-HT2, le récepteur 5-HT5, et le récepteur de la galanine :

- 10 a) Mise en contact du ligand spécifique radiomarqué avec la protéine humaine recombinante de chaque récepteur dans un échantillon ;
- b) Mise en contact du ligand spécifique radiomarqué et du ligand spécifique non radiomarqué en excès avec la protéine humaine recombinante de chaque récepteur dans un autre échantillon ;
- c) Ajout du composé à tester dans les deux échantillons ;
- d) Mesure de la radioactivité par comptage de la scintillation dans les deux échantillons ;
- e) Calcul de la différence de la radioactivité mesurée dans les deux échantillons ;
- f) Sélection desdits composés pour lesquels une diminution de la radioactivité est obtenue à l'étape e) par rapport à la valeur contrôle obtenue avec les récepteurs non mis en contact avec le composé à tester.

25 Les compositions de l'invention peuvent comprendre en outre tout additif usuellement utilisé dans le domaine pharmaceutique, dermatologique, compatible avec l'antagoniste tel que défini précédemment. On peut citer notamment des séquestrants, des antioxydants, des filtres solaires, des conservateurs, par exemple la DL-alpha-tocophérol, des charges, des électrolytes, des humectants, des colorants, de bases ou d'acides usuels, minéraux ou organiques, des parfums, des huiles essentielles, des actifs cosmétiques, des hydratants, des vitamines, des acides gras essentiels, des sphingolipides, des composés autobronzants tels que la DHA, des agents apaisants et protecteurs de la peau tels que l'allantoïne, des agents propénérants, des gélifiants.

Bien entendu l'homme du métier veillera à choisir ce ou ces éventuels composés complémentaires, et/ou leur quantité, de manière telle, que les propriétés avantageuses de la composition selon l'invention ne soient pas, ou substantiellement pas, altérées.

5

Ces additifs peuvent être présents dans la composition à raison de 0 à 20 % en poids par rapport au poids total de la composition.

On peut citer comme exemples d'agents séquestrants, l'acide éthylènediamine 10 tétracétique (EDTA), ainsi que ses dérivés ou ses sels, la dihydroxyethylglycine, l'acide citrique, l'acide tartrique, ou leurs mélanges.

On peut citer comme exemples de conservateurs le chlorure de benzalkonium, le phénoxyéthanol, l'alcool benzylique, la diazolidinylurée, les parabens, ou leurs 15 mélanges.

On peut citer comme exemples d'agents humectants, la glycérine et le sorbitol.

Les compositions de l'invention peuvent contenir un ou plusieurs agents propénérants 20 dans des concentrations préférentielles allant de 0 à 20 % et plus préférentiellement allant de 0,6 à 3 % en poids par rapport au poids total de la composition. Parmi les agents propénérants, on utilise préférentiellement, sans que cette liste soit limitative, des composés tels que le propylène glycol, le dipropylène glycol, le propylène glycol dipélargonate, le lauroglycol, l'éthoxydiglycol.

25

Avantageusement, les compositions selon l'invention peuvent contenir également un ou plusieurs agents tensioactifs dans des concentrations préférentielles allant de 0 à 10 % et plus préférentiellement allant de 0,1 à 2 %.

30 Les compositions de la présente invention peuvent se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées pour une application topique, notamment sous forme de solutions aqueuses, hydroalcooliques ou huileuses, de dispersions du type lotion, de gels aqueux, anhydres ou lipophiles, d'émulsions de consistance liquide ou semi-liquide du type lait, obtenues par dispersion d'une phase grasse dans une phase 35 aqueuse (H/E) ou inversement (E/H), ou de suspensions ou émulsions de consistance

molle, semi-liquide ou solide du type crème, gel ou pommade ou encore de micro émulsions, de micro capsules, de micro particules ou de dispersions vésiculaires de type ionique et/ou non ionique.

De préférence les crèmes peuvent être formulées à partir d'un mélange d'huile minérale, ou d'un mélange de cire d'abeille et d'eau qui s'émulsifie instantanément, dans lequel on additionne le composé antagoniste tel que défini précédemment, dissout dans une petite quantité d'huile telle que l'huile d'amande.

Les pommades peuvent être formulées en mélangeant une solution dudit antagoniste dans une huile telle que l'huile d'amande dans de la paraffine chauffée, puis en laissant refroidir le mélange.

A titre d'exemples de compositions selon l'invention, on peut citer celles comprenant une phase active contenant (exprimé en pourcentage en poids) :

- 0 à 90 %, préférentiellement 5 à 25 %, notamment 10 à 20 %, d'eau ;
  - 0 à 10 %, préférentiellement 0 à 2 %, notamment 0 à 0,5 %, de tensioactif ;
  - 0 à 20 %, préférentiellement 0 à 10 %, notamment 2 à 5 %, de propénérant ;
  - 0,0001 à 20 %, préférentiellement 0,1 à 2 %, dudit antagoniste ;
- et une phase aqueuse comprenant un gélifiant, et de l'eau.

La phase aqueuse d'une composition selon l'invention se présentant sous la forme d'une émulsion peut comprendre de l'eau, une eau florale telle que l'eau de bleuet, ou une eau thermale ou minérale naturelle, par exemple choisie parmi l'eau de Vittel, les eaux du bassin de Vichy, l'eau d'Uriage, l'eau de la Roche Posay, l'eau de la Bourboule, l'eau d'Enghien-les-Bains, l'eau de Saint Gervais-les-Bains, l'eau de Néris-les-Bains, l'eau d'Allevard-les-Bains, l'eau de Digne, l'eau de Maizières, l'eau de Neyrac-les-Bains, l'eau de Lons-le-Saunier, les Eaux Bonnes, l'eau de Rochefort, l'eau de Saint Christau, l'eau des Fumades et l'eau de Tercis-les-bains, l'eau d'Avène ou l'eau d'Aix les Bains.

Ladite phase aqueuse peut être présente à une teneur comprise entre 10 et 90 % en poids par rapport au poids total de la composition, de préférence comprise entre 20 et 80 % en poids.

A titre d'exemples non limitatifs, on peut citer les gélifiants de la famille des polyacrylamides tels que le mélange Sodium acryloyldimethyltaurate copolymer / isohexadecane / polysorbate 80 vendu sous le nom Simulgel 600 par la société

- Seppic, le mélange polyacrylamide / isoparaffine C13-14 / laureth-7 comme, par exemple, celui vendu sous le nom de Sepigel 305 par la société Seppic, la famille des polymères acryliques couplés à des chaînes hydrophobes tel que le PEG-150/decyl/SMDI copolymer vendu sous le nom de Aculyn 44 (polycondensat comprenant au moins comme éléments, un polyéthylèneglycol à 150 ou 180 moles d'oxyde d'éthylène, de l'alcool décylique et du méthylène bis(4-cyclohexylisocyanate) (SMDI), à 35% en poids dans un mélange de propylèneglycol (39%) et d'eau (26%)), la famille des amidons modifiés tels que l'amidon de pomme de terre modifié vendu sous le nom de Structure Solanace ou bien leurs mélanges.
- 10 Les gélifiants préférés sont issus de la famille des polyacrylamides tel que le Simulgel 600 ou le Sepigel 305 ou leurs mélanges.
- Le gélifiant tel que décrit ci-dessus peut être utilisé aux concentrations préférentielles allant de 0,1 à 15 % et, plus préférentiellement, allant de 0,5 à 5 %.
- 15 Les gels peuvent être préparés de préférence en dispersant ou en dissolvant le métronidaole dans un rapport approprié, dans un gel de type carbomère, poloxamère ou cellulosique.

D'autres avantages et caractéristiques de l'invention apparaîtront des exemples ci-après concernant l'activité du métronidazole comme antagoniste des récepteurs 20 choisis dans le groupe comprenant les récepteurs bêta-adrénergiques, le récepteur AT1, le récepteur 5-HT2, le récepteur 5-HT5, et le récepteur de la galanine.

**Exemple 1 – Mesure de la liaison aux récepteurs bêta-1 et bêta-2 adrénnergiques,**  
**AT1, 5-HT<sub>5A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> et galanine**

**1) Protocole :**

Le test de liaison aux récepteurs bêta-1 et bêta-2 adrénnergiques a été réalisé suivant la méthode décrite par Smith et Teiler 1999, Cardiovasc Drug Ther, vol.13, pages 123-30 126.

Le test de liaison au récepteur AT1 a été réalisé suivant la méthode décrite par Bergsma et al, 1992, Biochem Biophys Res Comm, vol.183, pages 989-995.

Le test de liaison au récepteur 5-HT<sub>5A</sub> a été réalisé suivant la méthode décrite par Ress et al, 1994, FEBS Lett, vol.355, pages 242-246.

Le test de liaison au récepteur 5-HT<sub>2A</sub> a été réalisé suivant la méthode décrite par Bonhauss et al, 1995, Brit J Pharmacol, vol.1155, pages 622-628.

Le test de liaison au récepteur de la galanine a été réalisé suivant la méthode décrite par Sullivan et al, 1997, Biochem Biophys Res Comm, vol.233, pages 823-828.

5

2) Conditions expérimentales :

La liaison de métronidazole sur chaque récepteur a été déterminée par des expériences de compétition. Le récepteur, protéine humaine recombinante, a été incubé selon des temps indiqués dans le tableau 1 ci-dessous, avec une simple concentration de ligand spécifique marqué, en présence du métronidazole à 10 µM. La radioactivité liée a été mesurée par comptage de la scintillation.

Tableau 1

Récepteur	Ligand spécifique radio marqué	Ligand non spécifique	Conditions d'incubation
bêta <sub>1</sub> adrénergique	[ <sup>3</sup> H]CGP 12177 (0,15 nM)	Aprenolol (50 µM)	60 min / 22°C
Bêta <sub>2</sub> adrénergique	[ <sup>3</sup> H]CGP 12177 (0,15 nM)	Aprenolol (50 µM)	60 min / 22°C
AT1	[ <sup>125</sup> I][Sar <sup>1</sup> Ile <sup>8</sup> ] All (0,05 nM)	Angiotensine II (10 µM)	60 min / 22°C
5-HT2A	[ <sup>3</sup> H]ketanserin (0,5 nM)	Ketanserin (1 µM)	15 min / 37°C
5-HT5A	[ <sup>3</sup> H]LSD (1 nM)	Sérotonine (100 µM)	30 min / 37°C
Galanine 1	[ <sup>125</sup> I]galanine (0,03 nM)	Galanine (1 µM)	60 min / 22°C

3) Analyse et expression des résultats :

La liaison spécifique du ligand au récepteur est définie comme la différence entre la liaison totale et la liaison non spécifique déterminée en présence d'un excès de ligand non marqué.

Les résultats sont rapportés dans le tableau 2 ci-dessous, exprimés en pourcentage de liaison spécifique contrôle et en pourcentage d'inhibition de la liaison spécifique contrôle obtenue en présence du métronidazole.

20

Tableau 2

Récepteur	Métronidazole ( $\mu$ M)	% de liaison spécifique contrôle (+/-SD)
Bêta <sub>1</sub> adrénnergique	10	85,1 +/- 1,9
Bêta <sub>2</sub> adrénnergique	10	85,9 +/- 4,3
AT1	10	79,7 +/- 2,0
5-HT2A	10	81,6 +/- 0,8
5-HT5A	10	83,2 +/- 3,1
Galanine 1	10	81,1 +/- 3,4

Le métronidazole inhibe donc la liaison aux récepteurs bêta-adrénnergiques, au récepteur AT1, au récepteur 5-HT2, au récepteur 5-HT5, et au récepteur de la galanine.

**REVENDICATIONS**

1) Utilisation d'un composé antagoniste d'au moins un récepteur choisi dans le groupe comprenant les récepteurs bêta-adrénergiques, le récepteur AT1, le récepteur 5-HT2, le récepteur 5-HT5, et le récepteur de la galanine, à l'exception du metronidazole, pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à traiter la rosacée.

5 2) Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit composé est un antagoniste de deux récepteurs choisis dans le groupe comprenant les récepteurs bêta-adrénergiques, le récepteur AT1, le récepteur 5-HT2, le récepteur 5-HT5, et le récepteur de la galanine.

10 3) Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit composé est un antagoniste de trois récepteurs choisis dans le groupe comprenant les récepteurs bêta-adrénergiques, le récepteur AT1, le récepteur 5-HT2, le récepteur 5-HT5, et le récepteur de la galanine.

15 4) Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit composé est un antagoniste de quatre récepteurs choisis dans le groupe comprenant les récepteurs bêta-adrénergiques, le récepteur AT1, le récepteur 5-HT2, le récepteur 5-HT5, et le récepteur de la galanine.

20 5) Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit composé est un antagoniste de cinq récepteurs choisis dans le groupe comprenant les récepteurs bêta-adrénergiques, le récepteur AT1, le récepteur 5-HT2, le récepteur 5-HT5, et le récepteur de la galanine.

25 6) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que ledit composé est au moins un antagoniste des récepteurs bêta-adrénergiques et en ce qu'il est choisi dans le groupe comprenant le métropobol, l'esmolol, l'acebutolol, le timolol, le pindolol et le labetolol.

30 7) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que ledit composé est au moins un antagoniste du récepteur AT1 et en ce qu'il est choisi

dans le groupe comprenant le candesartan, le cilexil, le losartan, l'irbesartan, le telmisartan, le valsartan et l'éprosartan.

8) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que  
5 ledit composé est au moins un antagoniste des récepteurs 5-HT2 et 5-HT5 et en ce qu'il est choisi dans le groupe comprenant d'un composé choisi dans le groupe comprenant le kétansérin, la trazodone, la riperidone.

9) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que  
10 ladite composition pharmaceutique est une composition dermatologique pour application topique.

10) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement d'au moins un stade de la rosacée.  
15

11) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement du premier stade de la rosacée.

12) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement du deuxième stade de la rosacée.  
20

13) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement du troisième stade de la rosacée.

25 14) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement du quatrième stade de la rosacée.

15) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisée en ce que ladite composition contient de 0,0001 à 20% en poids, de préférence de 0,1 à 2%,  
30 et plus préférentiellement de l'ordre de 0,75 à 1% en poids dudit antagoniste.

16) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, caractérisée en ce que ladite composition contient en outre un autre agent actif choisi dans le groupe des antibiotiques, des antibactériens, des antiviraux, des antiparasitaires, des  
35 antifongiques, des anesthésiques, des analgésiques, des antiallergiques, des

rétinoïdes, des anti-radicaux libres, des antiprurigineux, des kératolytiques, des antiséborrhéiques, des anti-histaminiques, des sulfures, des produits immunsupresseurs ou antiprolifératifs.

- 5        17) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, caractérisée en ce que la composition contient un additif choisi dans le groupe des séquestrants, des antioxydants, des filtres solaires, des conservateurs, des charges, des électrolytes, des humectants, des colorants, de bases ou d'acides usuels, minéraux ou organiques, des parfums, des huiles essentielles, des actifs cosmétiques, des hydratants, des vitamines, des acides gras essentiels, des sphingolipides, des composés autobronzants, des agents apaisants et protecteurs de la peau, des agents propénérants, des gélifiants ou un mélange de ceux-ci.
- 10

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR2005/000367

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61P17/10 A61K31/5377 A61K31/4164 A61K31/4196 A61K31/4184  
A61K31/4178 A61K31/519 A61K31/216 A61K31/167

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 91/02527 A (BETH ISRAEL HOSPITAL) 7 March 1991 (1991-03-07) page 8, line 1; claims 2,5 -----	1-17
X	ELLIS C N ET AL: "THE TREATMENT OF PERIORAL DERMATITIS, ACNE ROSACEA, AND SEBORRHEIC DERMATITIS" MEDICAL CLINICS OF NORTH AMERICA, W. B. SAUNDERS COMPANY, PHILADELPHIA, US, vol. 66, no. 4, July 1982 (1982-07), pages 819-830, XP008034382 ISSN: 0025-7125 page 826, paragraph 3 -----	1-17
X	WO 01/35965 A (BOLLA JOHN D) 25 May 2001 (2001-05-25) page 16, line 11; claims 1-15 -----	1-17
		-/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 May 2005

Date of mailing of the international search report

10/06/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Blott, C

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR2005/000367

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	REBORA A: "The red face: rosacea." CLINICS IN DERMATOLOGY. 1993 APR-JUN, vol. 11, no. 2, April 1993 (1993-04), pages 225-234, XP009039132 ISSN: 0738-081X page 230, column 2, paragraph 4 page 229, column 2, paragraph 4 -----	1-17
X	WILKIN J K: "Recognizing and managing rosacea" DRUG THERAPY 1993 UNITED STATES, vol. 23, no. 6, 1993, pages 41-49, XP009039131 ISSN: 0001-7094 page 42, column 1, paragraph 1 page 48, column 3, paragraph 5 page 49, column 1, line 1 -----	1-17
X	WO 00/29009 A (COASTSIDE BIO RESOURCES ; COLLIN PETER DONALD (US)) 25 May 2000 (2000-05-25) claim 28; example 3 -----	1-17
X	WO 98/31335 A (L'OREAL; BRETON, LIONEL; NONOTTE, ISABELLE; DE LACHARRIERE, OLIVIER) 23 July 1998 (1998-07-23) claims 1,10,23; example 8 -----	1-17
A	BERGSMA D J ET AL: "CLONING AND CHARACTERIZATION OF A HUMAN ANGIOTENSIN II TYPE 1 RECEPTOR" BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, ACADEMIC PRESS, SAN DIEGO, CA, US, vol. 183, no. 3, 1992, pages 989-995, XP002145165 ISSN: 0006-291X cited in the application page 990 -----	1-17
A	REES S ET AL: "CLONING AND CHARACTERISATION OF THE HUMAN 5-HT5A SEROTONIN RECEPTOR" FEBS LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 355, 1994, pages 242-246, XP002919143 ISSN: 0014-5793 cited in the application the whole document -----	1-17
	-/--	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR2005/000367

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SULLIVAN K A ET AL: "PHARMACOLOGICAL CHARACTERIZATION AND TISSUE DISTRIBUTION OF THE HUMAN AND RAT GALR1 RECEPTORS" BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, ACADEMIC PRESS INC. ORLANDO, FL, US, vol. 233, 1997, pages 823-828, XP001184100 ISSN: 0006-291X cited in the application the whole document -----	1-17
A	JI R-R ET AL: "CENTRAL AND PERIPHERAL EXPRESSION OF GALANIN IN RESPONSE TO INFLAMMATION" NEUROSCIENCE, NEW YORK, NY, US, vol. 68, no. 2, September 1995 (1995-09), pages 563-576, XP001203559 ISSN: 0306-4522 page 573 - page 574 -----	1-17

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/FR2005/000367

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)			Publication date
WO 9102527	A 07-03-1991	AT AU AU CA DE DE EP IE JP NZ PT WO US US US ZA	135216 T 656121 B2 6347790 A 2065375 A1 69025943 D1 69025943 T2 0489108 A1 903012 A1 5502217 T 234957 A 95058 A 9102527 A1 5639758 A 5244902 A 5703088 A 9006582 A		15-03-1996 27-01-1995 03-04-1991 22-02-1991 18-04-1996 19-09-1996 10-06-1992 27-02-1991 22-04-1993 24-06-1997 22-05-1991 07-03-1991 17-06-1997 14-09-1993 30-12-1997 31-07-1991
WO 0135965	A 25-05-2001	AU WO	1618901 A 0135965 A1		30-05-2001 25-05-2001
WO 0029009	A 25-05-2000	AU WO US	1821300 A 0029009 A1 6767890 B1		05-06-2000 25-05-2000 27-07-2004
WO 9831335	A 23-07-1998	FR EP WO JP	2758263 A1 1014928 A2 9831335 A2 2001511782 T		17-07-1998 05-07-2000 23-07-1998 14-08-2001

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Document de Internationale No  
PCT/FR2005/000367

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE					
CIB 7	A61P17/10	A61K31/5377	A61K31/4164	A61K31/4196	A61K31/4184
	A61K31/4178	A61K31/519	A61K31/216	A61K31/167	

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 91/02527 A (BETH ISRAEL HOSPITAL) 7 mars 1991 (1991-03-07) page 8, ligne 1; revendications 2,5 -----	1-17
X	ELLIS C N ET AL: "THE TREATMENT OF PERIORAL DERMATITIS, ACNE ROSACEA, AND SEBORRHEIC DERMATITIS" MEDICAL CLINICS OF NORTH AMERICA, W. B. SAUNDERS COMPANY, PHILADELPHIA, US, vol. 66, no. 4, juillet 1982 (1982-07), pages 819-830, XP008034382 ISSN: 0025-7125 page 826, alinéa 3 -----	1-17
X	WO 01/35965 A (BOLLA JOHN D) 25 mai 2001 (2001-05-25) page 16, ligne 11; revendications 1-15 ----- -/-	1-17

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (elle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*&\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

31 mai 2005

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

10/06/2005

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Blott, C

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No  
PCT/FR2005/000367

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	REBORA A: "The red face: rosacea." CLINICS IN DERMATOLOGY. 1993 APR-JUN, vol. 11, no. 2, avril 1993 (1993-04), pages 225-234, XP009039132 ISSN: 0738-081X page 230, colonne 2, alinéa 4 page 229, colonne 2, alinéa 4	1-17
X	WILKIN J K: "Recognizing and managing rosacea" DRUG THERAPY 1993 UNITED STATES, vol. 23, no. 6, 1993, pages 41-49, XP009039131 ISSN: 0001-7094 page 42, colonne 1, alinéa 1 page 48, colonne 3, alinéa 5 page 49, colonne 1, ligne 1	1-17
X	WO 00/29009 A (COASTSIDE BIO RESOURCES ; COLLIN PETER DONALD (US)) 25 mai 2000 (2000-05-25) revendication 28; exemple 3	1-17
X	WO 98/31335 A (L'OREAL; BRETON, LIONEL; NONOTTE, ISABELLE; DE LACHARRIERE, OLIVIER) 23 juillet 1998 (1998-07-23) revendications 1,10,23; exemple 8	1-17
A	BERGSMA D J ET AL: "CLONING AND CHARACTERIZATION OF A HUMAN ANGIOTENSIN II TYPE 1 RECEPTOR" BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, ACADEMIC PRESS, SAN DIEGO, CA, US, vol. 183, no. 3, 1992, pages 989-995, XP002145165 ISSN: 0006-291X cité dans la demande page 990	1-17
A	REES S ET AL : "CLONING AND CHARACTERISATION OF THE HUMAN 5-HT5A SEROTONIN RECEPTOR" FEBS LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 355, 1994, pages 242-246, XP002919143 ISSN: 0014-5793 cité dans la demande le document en entier	1-17
	-/-	

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No  
PCT/FR2005/000367

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	SULLIVAN K A ET AL: "PHARMACOLOGICAL CHARACTERIZATION AND TISSUE DISTRIBUTION OF THE HUMAN AND RAT GALR1 RECEPTORS" BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, ACADEMIC PRESS INC. ORLANDO, FL, US, vol. 233, 1997, pages 823–828, XP001184100 ISSN: 0006-291X cité dans la demande le document en entier -----	1-17
A	JI R-R ET AL: "CENTRAL AND PERIPHERAL EXPRESSION OF GALANIN IN RESPONSE TO INFLAMMATION" NEUROSCIENCE, NEW YORK, NY, US, vol. 68, no. 2, septembre 1995 (1995-09), pages 563-576, XP001203559 ISSN: 0306-4522 page 573 – page 574 -----	1-17

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Document de Internationale No  
PCT/FR2005/000367

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9102527	A 07-03-1991	AT 135216 T AU 656121 B2 AU 6347790 A CA 2065375 A1 DE 69025943 D1 DE 69025943 T2 EP 0489108 A1 IE 903012 A1 JP 5502217 T NZ 234957 A PT 95058 A WO 9102527 A1 US 5639758 A US 5244902 A US 5703088 A ZA 9006582 A	15-03-1996 27-01-1995 03-04-1991 22-02-1991 18-04-1996 19-09-1996 10-06-1992 27-02-1991 22-04-1993 24-06-1997 22-05-1991 07-03-1991 17-06-1997 14-09-1993 30-12-1997 31-07-1991
WO 0135965	A 25-05-2001	AU 1618901 A WO 0135965 A1	30-05-2001 25-05-2001
WO 0029009	A 25-05-2000	AU 1821300 A WO 0029009 A1 US 6767890 B1	05-06-2000 25-05-2000 27-07-2004
WO 9831335	A 23-07-1998	FR 2758263 A1 EP 1014928 A2 WO 9831335 A2 JP 2001511782 T	17-07-1998 05-07-2000 23-07-1998 14-08-2001